

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

EP03/14871



RECEIVED	
27 FEB 2004	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 00 111.5

**Anmeldetag:** 7. Januar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

**IPC:** C 07 D 409/14

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 23. Dezember 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**PRIORITY  
DOCUMENT**

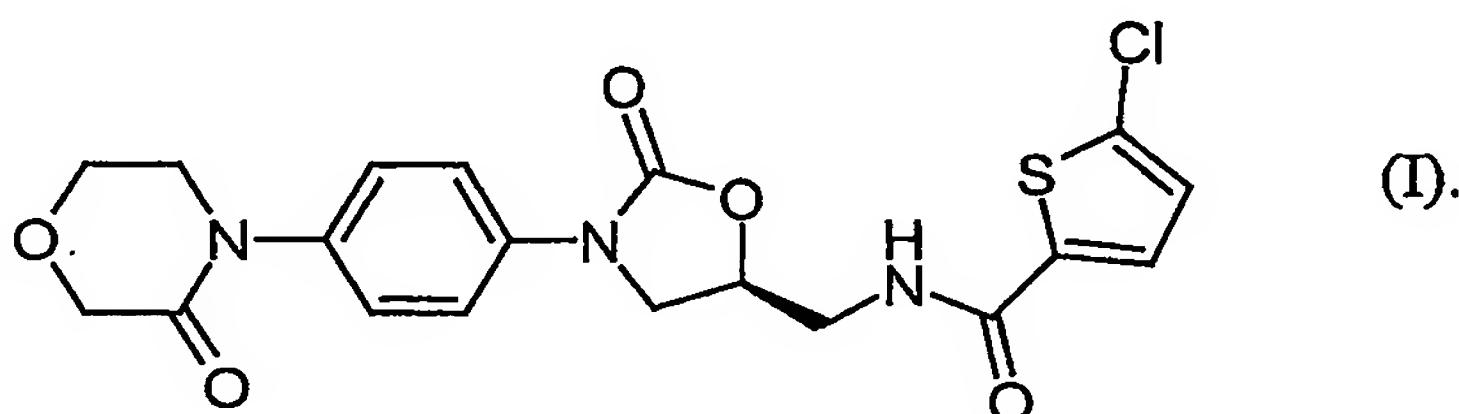
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Hoß

Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid, (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon.

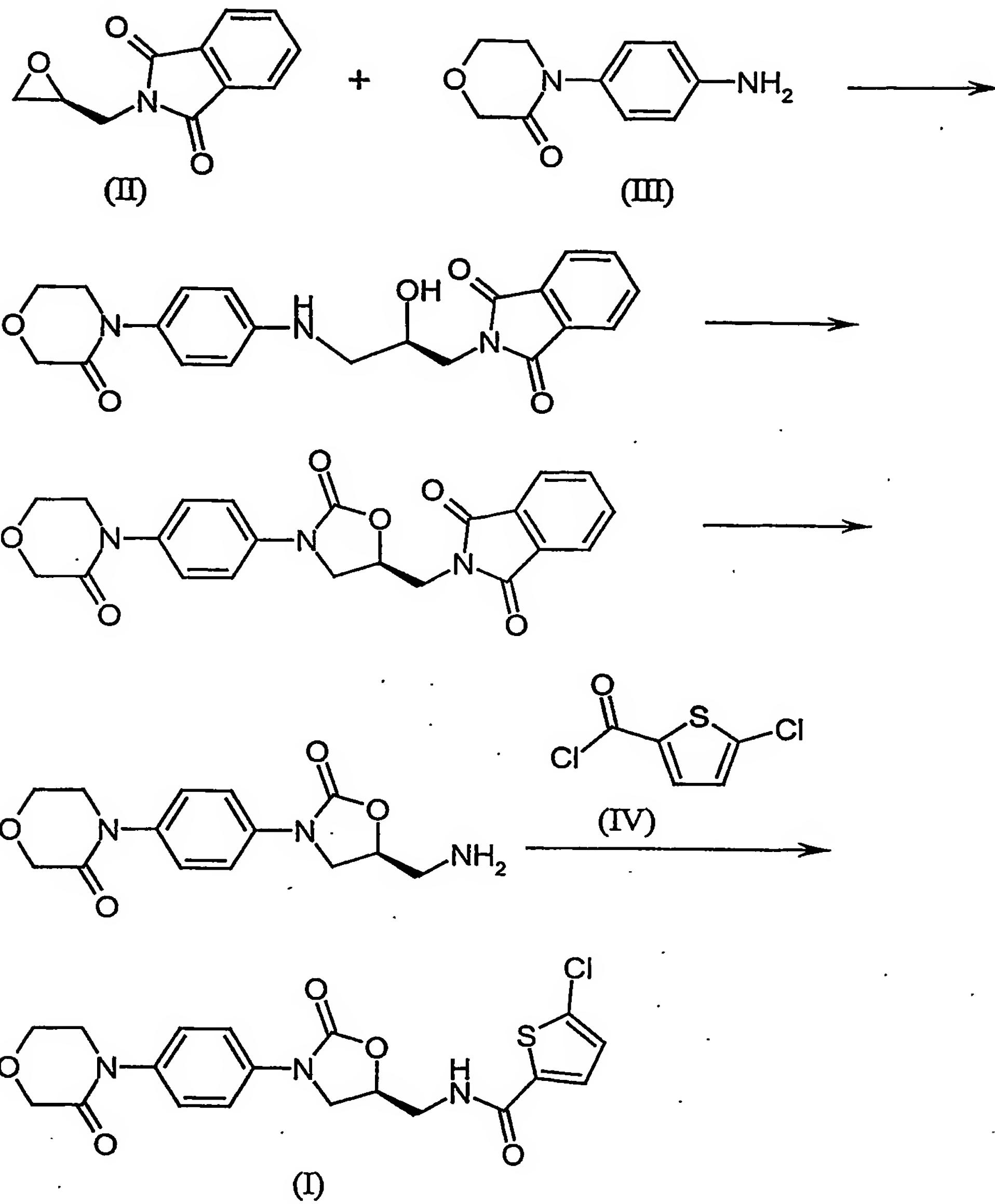
10 Die Verbindung 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid ist aus WO-A 01/47919 bekannt und entspricht der Formel (I)



15 Die Verbindung der Formel (I) wirkt als Inhibitor des Blutgerinnungsfaktors Xa und kann als Mittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen insbesondere Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorische ischämische Attacken, periphere arterielle Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefe venöse Thrombosen eingesetzt werden.

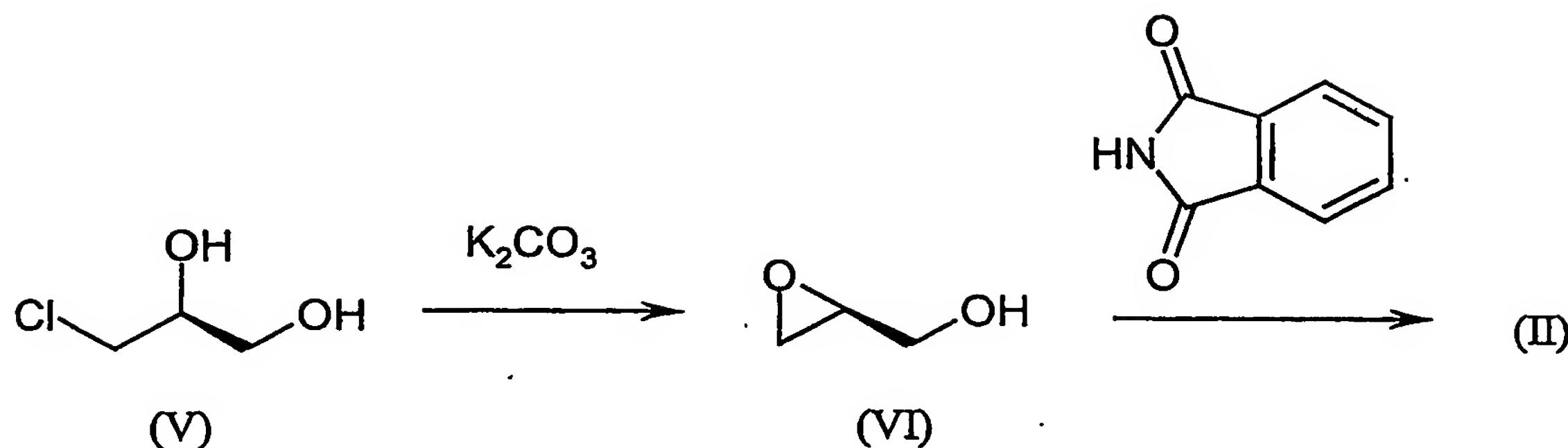
20 In WO-A 01/47919 ist auch eine Methode zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) ausgehend von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (II), 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) und 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) beschrieben:

- 2 -



5

Das Epoxyphthalimid (II) wird dabei durch Umsetzung von (2S)-1-Chlorpropan-2,3-diol (V) mit Kaliumcarbonat über die Stufe des (S)-Glycidols (VI) und anschließende Mitsunobu-Reaktion mit Phtalimid hergestellt:



Das aus WO-A 01/47919 bekannte Verfahren weist verschiedene Nachteile auf, die sich besonders ungünstig bei der Herstellung der Verbindung der Formel (I) in technischem Maßstab auswirken:

5

So ist das Glycidol (VI) insbesondere in größeren Mengen polymerisationsempfindlich und damit nicht lagerstabil, darüber hinaus toxisch und potentiell carcinogen. Die Mitsunobu-Reaktion bei der Herstellung von Verbindung (II) ist technisch aufwendig, da zum einen bei größeren Ansätzen leicht Racemisierung auftritt. Zum anderen ist die Atomökonomie äußerst unbefriedigend, da in stöchiometrischen Mengen Triphenylphosphinoxid und Diisopropylazodicarboxylat-Hydrazid als Abfallstoffe erzeugt werden. Darüber hinaus wird das Stickstoffatom im Oxazolidinonring des Zielmoleküls (I) Phthalimid-geschützt eingeführt. Der Phthalsäurerest als Schutzgruppe muss aber im weiteren Verlauf der Synthese entfernt werden, was die Anzahl an Stufen erhöht und zusätzlichen Abfall bedeutet.

Daraus ergibt sich die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein vereinfachtes Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I) in großen Mengen bereitzustellen.

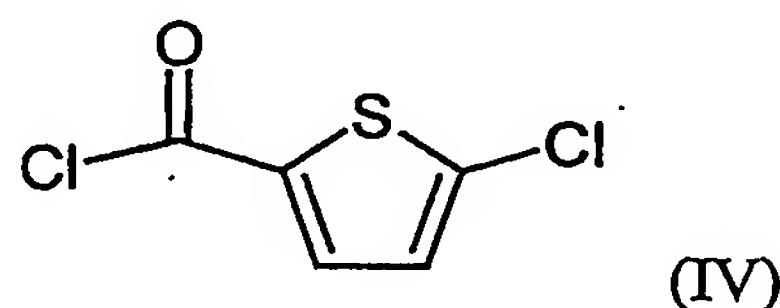
20

Überraschend wurde nun gefunden, dass man die Verbindung der Formel (I) in einer verkürzten Reaktionssequenz unter Verwendung von lagerstabilen und weniger toxischen Ausgangsstoffen ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV), (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) in verbesserter Ausbeute herstellen kann. Hierbei wird auch die

25

Verwendung von Schutzgruppen vermieden, was die Anzahl an Stufen reduziert und somit die Reaktionszeit verkürzt.

5 Im ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)



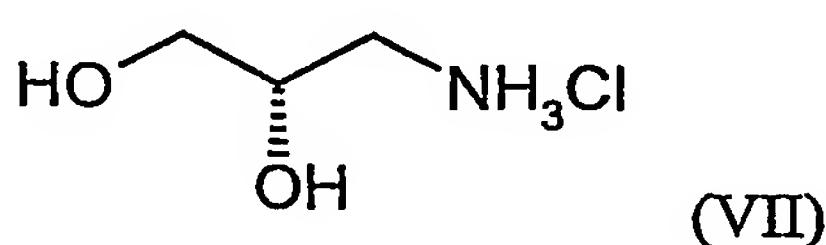
aus 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure hergestellt.

10

Die Herstellung von Verbindung (IV) kann dabei unter den üblichen Reaktionsbedingungen für die Herstellung von Carbonsäurechloriden aus den entsprechenden Carbonsäuren erfolgen. Bevorzugt ist die Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure mit Thionylchlorid als Chlorierungsreagenz in Toluol als Lösungsmittel.

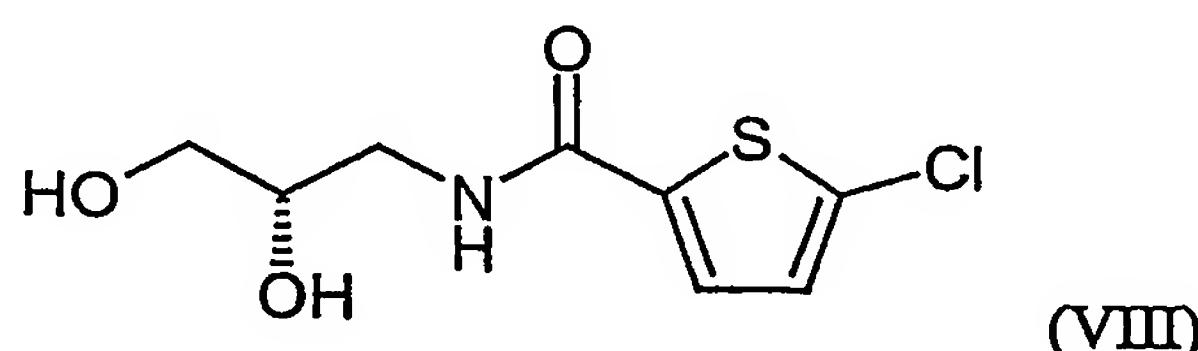
15

Im zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII)



20

zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII)

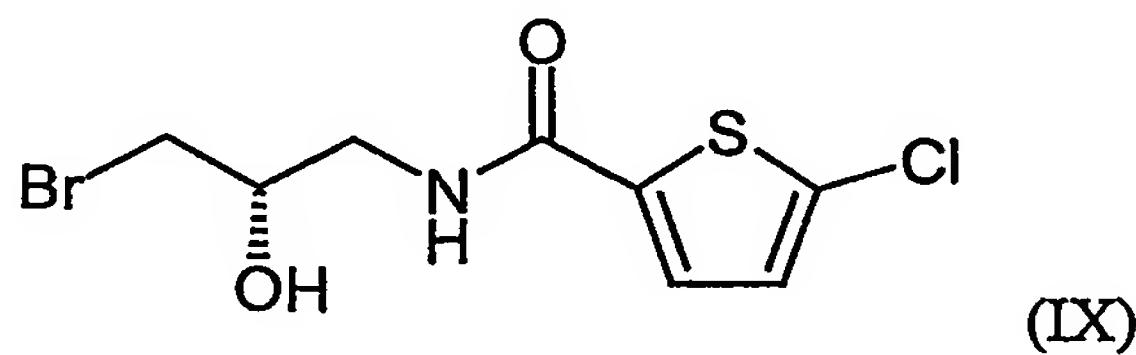


25

umgesetzt.

Die Reaktion (IV) + (VII) -> (VIII) kann unter den für die Knüpfung von Amidbindungen aus den entsprechenden Carbonsäurechloriden und Aminen üblichen Reaktionsbedingungen erfolgen. Bevorzugt ist ein Zweiphasensystem aus wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und 2-Methyltetrahydrofuran als organischem Lösungsmittel. (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol wird als freie Base oder als Säure-additionssalz eingesetzt. Bevorzugt ist das Hydrochlorid (VII), das besser kristallisiert als die freie Base und deshalb gut handhabbar ist. Zur Erhöhung der Reaktionsausbeute wird gegebenenfalls entweder ein Überschuss an Amin verwendet oder es wird eine Hilfsbase zugesetzt. Der Zusatz von 1 bis 3, vorzugsweise 2, Äquivalenten einer Hilfsbase wie Natriumhydrogencarbonat ist bevorzugt. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, bevorzugt von 5°C bis 30°C.

Im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX)

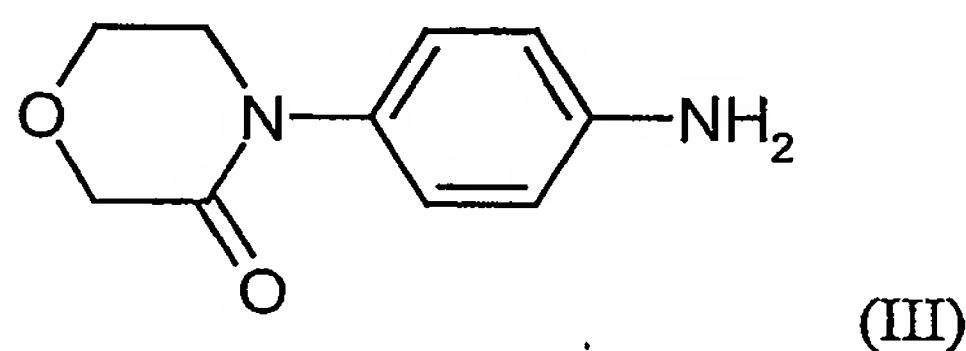


überführt.

Die Umsetzung (VIII) -> (IX) wird mit 1 bis 5 vorzugsweise 3 bis 5, insbesondere 4 Äquivalenten einer Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure, gegebenenfalls in Gegenwart von Essigsäureanhydrid durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 20°C und 80°C, vorzugsweise zwischen 60 und 65°C. Die zugesetzte Methanolmenge kann über einen breiten Bereich variiert werden, vorzugsweise werden 40 bis 80 Mol, insbesondere 50 bis 60 Mol, Methanol pro Mol (VIII)

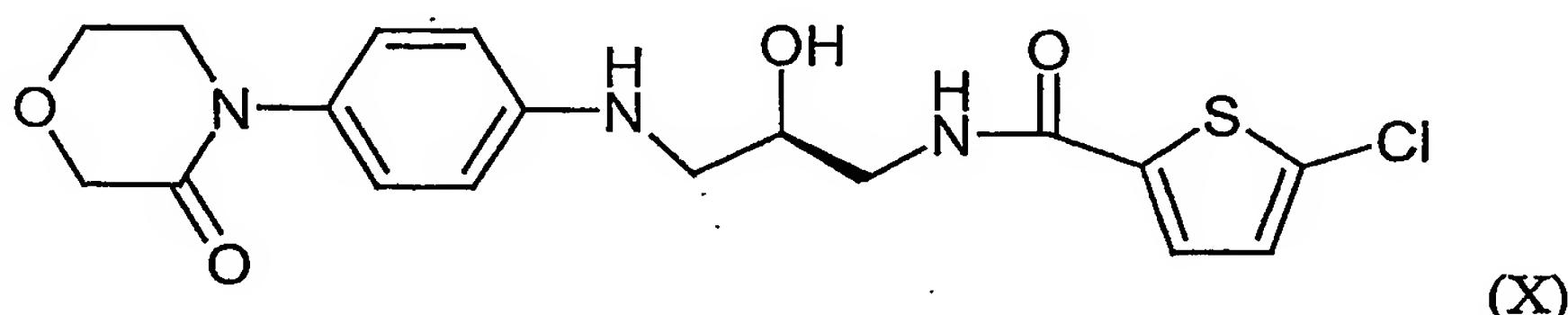
eingesetzt. Für die Aufarbeitung werden die Lösungsmittel abdestilliert, vorzugsweise im Vakuum. Der zurückbleibende Destillationssumpf wird gegebenenfalls vor der Filtration des Produktes noch neutralisiert.

5 Im vierten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III)



10

zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X)



15

umgesetzt.

Das Lösungsmittel für die Reaktion (IX) + (III) -> (X) kann breit variiert werden, bevorzugt ist Toluol. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 80°C und 200°C, bevorzugt ist ein Bereich zwischen 90°C und 110°C. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase wie beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Collidin, bevorzugt ist die Verwendung von Collidin. Die Stöchiometrie der Reaktion und die Reaktionszeit sind über einem breiten Bereich variierbar, bevorzugt ist ein Verhältnis von Verbindung (IX) zu Verbindung (III) zu Collidin von 1.2 zu 1.0 zu 1.0 und eine Reaktionszeit von 4 bis 8, insbesondere von 5 bis 6 Stunden.

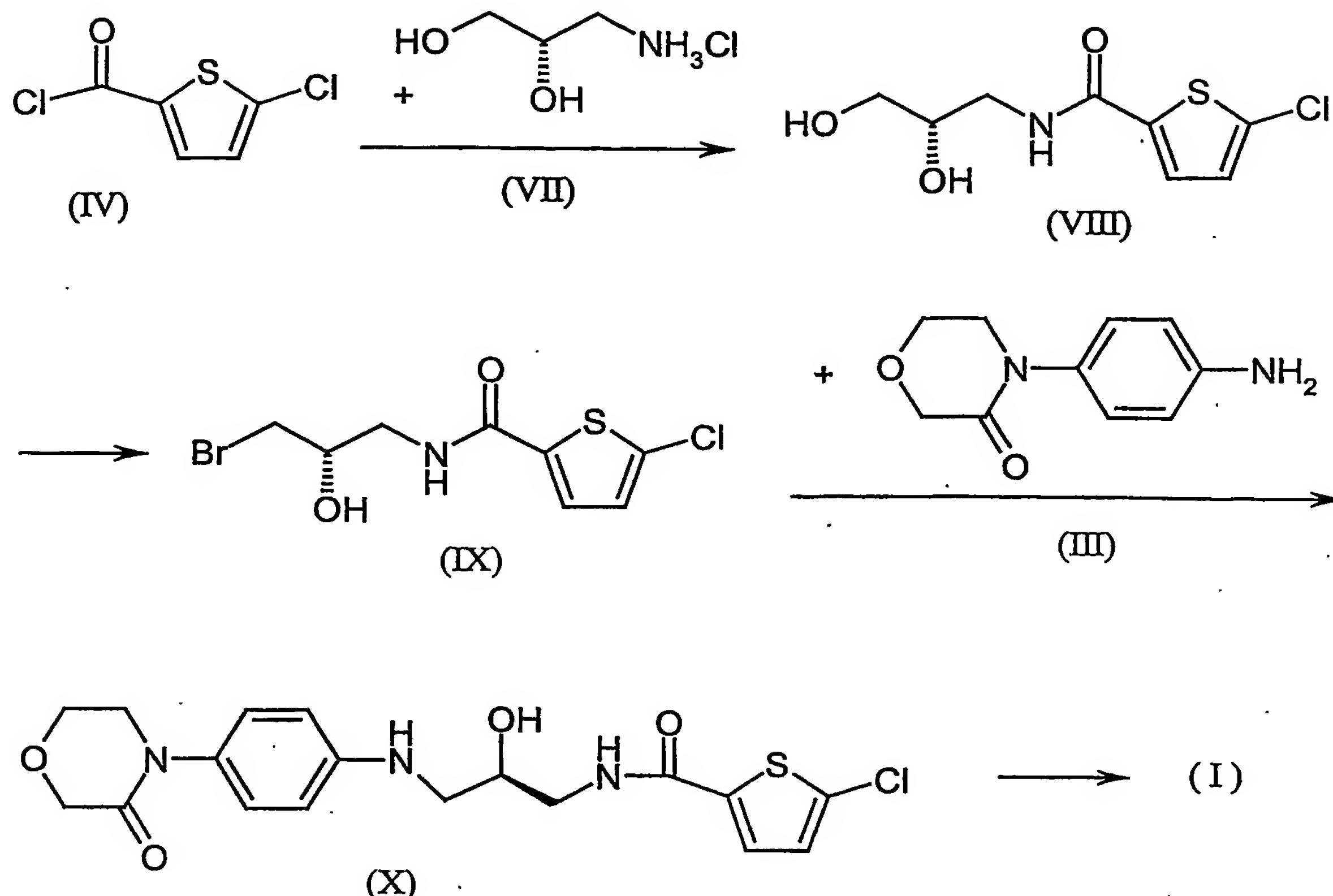
Im fünften Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]}\text{-propyl}\}$ -amid (X) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent zu 5-Chlor-N- $\{((SS)\text{-}2\text{-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}\}\text{-methyl}\}$ -2-thiophencarboxamid (I) umgesetzt.

Bei der Umsetzung (X)  $\rightarrow$  (I) werden ein oder mehrere Äquivalente Phosgen oder Phosgenäquivalente in Gegenwart inerter Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische eingesetzt. Phosgenäquivalente sind beispielsweise Phosgeneratzstoffe wie Di- oder Triphosgen oder Kohlenmonoxidäquivalente wie beispielsweise N,N-Carbonylbisimidazol. Bevorzugt ist die Verwendung von 1 bis 2 Äquivalenten, insbesondere 1.1 bis 1.3 Äquivalenten, N,N-Carbonylbisimidazol in einem Lösungsmittelgemisch aus 1-Methyl-2-pyrrolidon und Toluol. Zur Reinigung des Produktes schließt sich gegebenenfalls eine Klärfiltration und/oder eine Umkristallisation an. Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 20°C bis 150°C, bevorzugt von 30°C bis 110°C, insbesondere von 75°C bis 85°C.

Die einzelnen Stufen des erfindungsgemäßen Verfahrens können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das folgende Schema fasst die Synthese zusammen:

- 8 -



Die Erfindung wird nachstehend durch ein bevorzugtes Ausführungsbeispiel näher erläutert, auf welches sie jedoch nicht eingeschränkt ist. Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich nachstehend alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

5

### Synthese von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid (I)

10

#### 1. Schritt:

##### 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV)

53,6 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (kommerziell erhältlich) werden in 344 g Toluol suspendiert und auf 80°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 47,2 g Thionylchlorid über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft, anschließend wird 30 Minuten bei 75 bis 80°C und dann zwei Stunden bei Rückflusstemperatur bis zur Beendigung der Gasentwicklung nachgerührt. Nach dem Abkühlen wird das

15

Reaktionsgemisch bei 30 bis 35°C und einem Druck von 40 bis 48 mbar auf ein Volumen von ca. 200 ml eingeengt. Die so erhaltene Lösung des Säurechlorids in Toluol wird direkt in der nächsten Stufe umgesetzt.

5      **2. Schritt:**

**5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII)**

461 g Natriumhydrogencarbonat und 350 g (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) (kommerziell erhältlich) werden bei 13 bis 15°C in 2,1 l Wasser vorgelegt und mit 950 ml 2-Methyltetrahydrofuran versetzt. Zu dieser Mischung werden unter Kühlung bei 15 bis 18°C 535,3 g 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (ca. 93 %ig) in 180 ml Toluol über einen Zeitraum von zwei Stunden zugetropft. Zur Aufarbeitung werden die Phasen getrennt und die organische Phase wird in mehreren Schritten mit insgesamt 1,5 l Toluol versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 593,8 g; entspricht 91,8 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 114 bis 114,5°C

20     **3. Schritt:**

**5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX)**

Zu einer Suspension von 100 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) in 250 ml Eisessig werden bei 21 bis 26°C über einen Zeitraum von 30 Minuten 301,7 ml einer 33 %ige Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure zugegeben. Anschließend werden 40 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und der Reaktionsansatz wird drei Stunden bei 60 bis 65°C gerührt. Bei 20 bis 25°C werden dann über einen Zeitraum von 30 Minuten 960 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden unter Rückfluss und dann über Nacht bei 20 bis 25°C gerührt. Zur Aufarbeitung werden die Lösungsmittel im Vakuum bei ca. 95 mbar abdestilliert. Die zurückbleibende Suspension wird mit 50 ml 1-Butanol und

350 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 89,8 g; entspricht 70,9 % der Theorie.

5 Schmelzpunkt: 120°C

4. Schritt:

**5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy}\text{-}3\text{-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]\text{-}propyl}\}$ -amid (X)**

10 55 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) und 29,4 g 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) (eine Herstellmethode ist beispielsweise in WO-A 01/47919 auf den Seiten 55 bis 57 beschrieben) werden bei 20 bis 25°C in 500 ml Toluol suspendiert und mit 18,5 g Collidin und 10 ml Ethanol versetzt. Der Reaktionsansatz wird 6 Stunden auf 103 bis 105°C erhitzt und dann in der Hitze mit 50 ml 1-Butanol versetzt. Nach Abkühlen auf 30°C wird das ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Toluol und Wasser gewaschen und getrocknet.

20 Ausbeute: 42,0 g; entspricht 61,8 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 198,5°C

5. Schritt:

**5-Chlor-N- $\{((5S)\text{-}2\text{-oxo}\text{-}3\text{-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)\text{-}phenyl]\text{-}1,3\text{-oxazolidin-5-yl}\}$ methyl)-2-thiophencarboxamid (I)**

25 25 g 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy}\text{-}3\text{-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]\text{-}propyl}\}$ -amid (X) werden bei 20 bis 25°C in 250 ml Toluol suspendiert und mit 37,5 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon und 11,9 g N,N-Carbonyldiimidazol versetzt. Der Reaktionsansatz wird 20 Minuten auf 80 bis 83°C und anschließend eine Stunde auf 115°C erhitzt. Nach Abkühlen auf 20°C wird das

ausgefallene Reaktionsprodukt abgesaugt, zweimal mit je 25 ml Wasser gewaschen und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 23,7 g; entspricht 91,5 % der Theorie.

5 Schmelzpunkt: 230°C

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

5 in einem ersten Schritt durch Chlorierung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) herstellt, dieses dann

10 in einem zweiten Schritt mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) zu 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) umsetzt, dieses dann

15 in einem dritten Schritt in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) überführt, dieses dann

20 in einem vierten Schritt durch Umsetzung mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) in 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid (X) überführt und dieses dann

25 in einem fünften Schritt mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umsetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) umsetzt.

30 3. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) aus 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII).

4. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]propyl}\}\text{-amid}$  (X), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $((S)\text{-}3\text{-brom-2-hydroxy-propyl})\text{-amid}$  (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) umsetzt.

5. Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N- $\{((5S)\text{-}2\text{-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl})\text{-methyl}\}\text{-2-thiophencarboxamid}$  der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]propyl}\}\text{-amid}$  (X) mit Phosgen oder einem Phosgenäquivalent umsetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Phosgenäquivalent N,N-Carbonyldiimidazol ist.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass 1.1 bis 1.3 Äquivalente N,N-Carbonyldiimidazol eingesetzt werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in einem Lösungsmittelgemisch aus 1-Methyl-2-pyrrolidon und Toluol stattfindet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $\{(R)\text{-}2\text{-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]propyl}\}\text{-amid}$  (X) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure- $((S)\text{-}3\text{-brom-2-hydroxy-propyl})\text{-amid}$  (IX) mit 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (III) hergestellt wird.

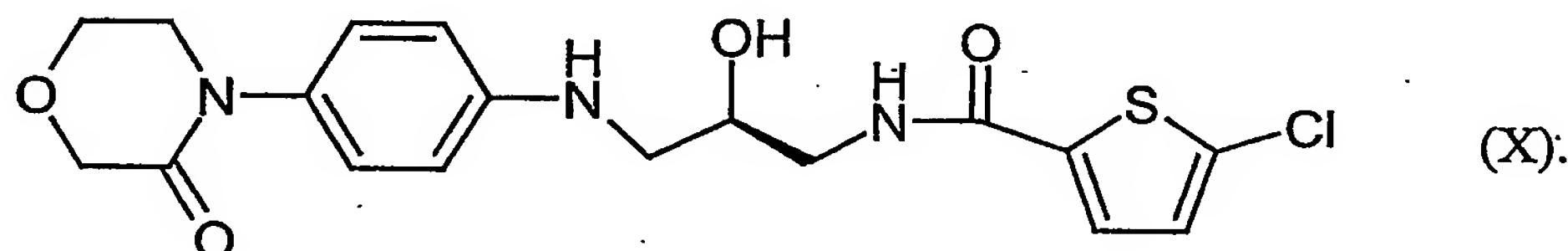
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid (IX) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) hergestellt wird.

5

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass das 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure-((S)-2,3-dihydroxy-propyl)-amid (VIII) durch Umsetzung von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid (IV) mit (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol Hydrochlorid (VII) hergestellt wird.

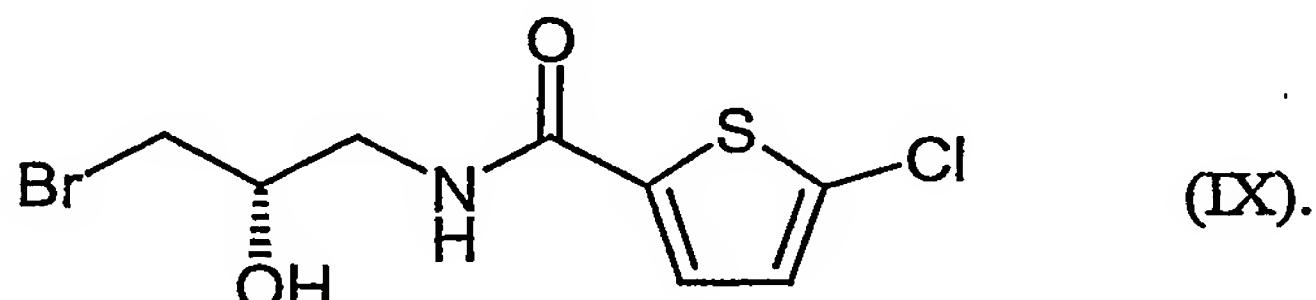
10

12. 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-{(R)-2-hydroxy-3-[4-(3-oxo-morpholin-4-yl)-phenylamino]-propyl}-amid der Formel (X)



15

13. 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure-((S)-3-brom-2-hydroxy-propyl)-amid der Formel (IX)



Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid ausgehend von 5-Chlorthiophen-2-carbonylchlorid, (2S)-3-Amino-propan-1,2-diol und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon.